

Protocolos de diagnóstico

Protocolo de lectura histológica de biopsias hepáticas con hepatitis crónica

F. Colina y H. García Muñoz

Hospital 12 de Octubre, Madrid.

INTRODUCCIÓN

El protocolo como método para manejar y comunicar la información es una herramienta útil en la interpretación de biopsias hepáticas que son reiterativas en los datos microscópicos que aportan, como sucede en las hepatitis crónicas. Su uso habitual obliga a una autodisciplina en la observación de los cambios histológicos y en la homogeneización de su expresión verbal, y ayuda a disminuir las variaciones intra e interobservador. Es, además, un método adecuado para el estudio de series de pacientes y para la evaluación del efecto de los tratamientos en los ensayos clínicos que exigen biopsias periódicas. No obstante, el uso del protocolo tiene el riesgo de disminuir la capacidad para integrar globalmente los datos microscópicos en una interpretación diagnóstica. Su finalidad es complementar, no sustituir, al diagnóstico histopatológico, y tampoco pretende conseguir el imposible de convertir los datos cualitativos en datos cuantitativos a la hora de hacerse cargo de un paciente determinado.

Los objetivos ideales que pretende alcanzar la interpretación histológica de una biopsia hepática ante una propuesta clínica del diagnóstico de hepatitis crónica son confirmarla o excluirla, determinar su actividad inflamatoria (grado), evaluar su momento evolutivo (esta-

do) y detectar su etiología. En la Fig. 1 se exponen, a modo de algoritmo, los escalones en la recogida de los datos microscópicos y sus correspondientes evaluaciones. Se precisa recorrer estos escalones para obtener la información global (el diagnóstico anatomopatológico) que exprese aquellos objetivos conseguidos. Los términos utilizados en el protocolo que aquí se propone incorporan los nuevos avances en la interpretación histopatológica de la hepatitis crónica y siguen las recomendaciones sobre nomenclatura de paneles de expertos reconocidos internacionalmente (1-11). Sobre todo se adhiere a la propuesta de eliminar los términos "activa o agresiva" y "persistente" y a la posibilidad de evaluar el grado (actividad necroinflamatoria) y el estadio (fibrosis y desestructuración tisular).

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS RECOMENDADAS PARA INCLUIR EN EL PROTOCOLO

Actividad inflamatoria y arquitectura tisular

La necroinflamación continuada (hepatitis crónica) o "en brotes" puede tener una intensidad y una localiza-

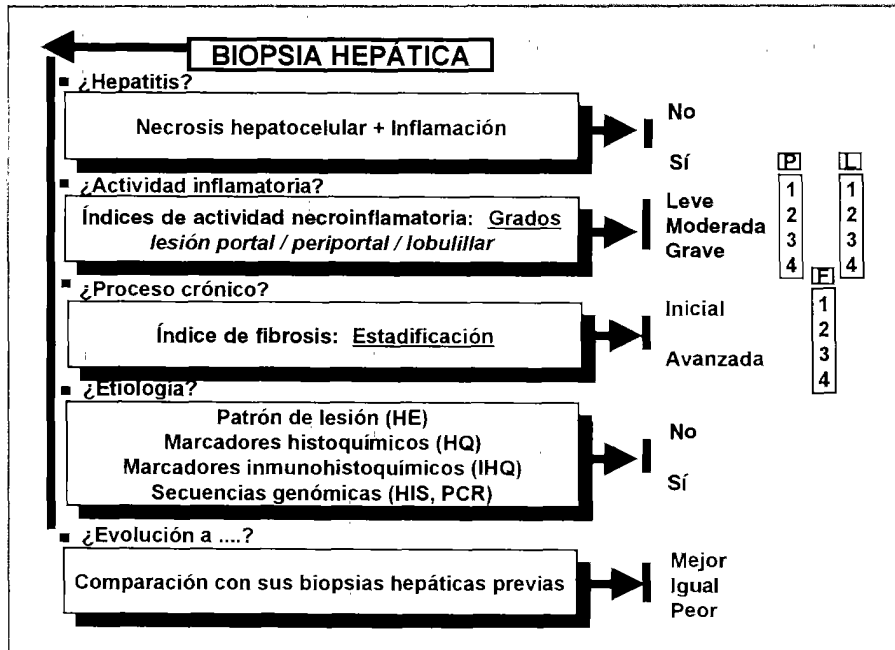


Figura 1. Objetivos pretendidos al interpretar una biopsia hepática indicada por hepatitis crónica.

ción tisular variables (grados de actividad) a lo largo de la historia natural de la enfermedad. En el momento de la biopsia debe evaluarse en el intersticio portal o septal y la interfase periportal o periseptal, y en el lobulillo. El infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario puede ser sólo portal, sin necrosis erosiva. Esta infiltración, cuando se observa en la gran mayoría de los espacios porta (grado 1 de actividad portal), es la mínima lesión inflamatoria que permite un diagnóstico histológico de hepatitis crónica (hepatitis portal). Cuando este infiltrado portal se desborda y se asocia con necrosis erosiva (*piecemeal necrosis*) el cuadro histológico es de hepatitis periportal y puede ser evaluada según su intensidad en leve, moderada o intensa (grados 2 a 4 de actividad periportal). La inflamación lobulillar y la necrosis (grados 1 a 3 de actividad lobulillar) o pérdida (*drop out*) de hepatocitos pueden llegar a ser confluentes, distribuyéndose zonalmente (puentes de necrosis que originan colapsos reticulínicos) en el grado máximo.

La historia natural de la hepatitis a través del proceso progresivo de necroinflamación (actividad) conduce a una remodelación patológica de la arquitectura tisular hepática. Este proceso altera las relaciones espaciales de los tractos portales entre sí y de éstos con las venas eferentes (centrales), provocando colapsos (reticulina), ci-

atrización fibrosa (ampliación portal y septos) y regeneración. La posibilidad de recuperación de la normalidad arquitectónica finaliza cuando la fibrosis septal ha rodeado nódulos regenerativos (cirrosis). Esta evolución (distorsión) puede estadificarse y describirse como etapas (estadios) que expresan la situación actual con respecto al origen (normalidad arquitectónica) y al punto de no retorno (cirrosis).

La expresión de estas evaluaciones de la arquitectura y de la actividad en forma semicuantitativa puede hacerse en estos índices numéricos (índices de actividad y de fibrosis histológicas). La literatura ofrece numerosos métodos (1, 5, 7, 9, 12). El que se ha utilizado aquí (Fig. 2) es el que ha propuesto Scheuer (1). Su reproducibilidad intra e interobservador, su simplicidad y su validación en trabajos de investigación lo convierten en una buena herramienta (11). El antiguo índice de Knodell (12) ha sido muy popular pero comete el error de sumar en una cifra global sus tres parámetros de actividad inflamatoria y el de la fibrosis, que es la consecuencia de la anterior. Además, con la finalidad de aumentar las significaciones de las comparaciones estadísticas que de su uso pudieran obtenerse, artificialmente suprime el número 2 de sus puntuaciones. Todo ello no lo hace recomendable actualmente a no ser que sus cuatro parámetros evaluadores se

HEPATITIS CRÓNICA: Grado y estadio de Scheuer ⁽¹⁾			
Grado ESTADIO	P: Actividad portal/periportal	L: Actividad lobulillar	F: FIBROSIS
0	Ninguna o mínima	Ninguna	Ninguna
1	Inflamación portal	Inflamación sin necrosis	Ampliación fibrosa portal
2	Necrosis erosiva leve	Necrosis focal o cuerpos acidófilos	Septos porto-portales. Arquitectura intacta
3	Necrosis erosiva moderada	Necrosis focal moderada-grave	Distorsión arquitectura con fibrosis
4	Necrosis erosiva grave	Necrosis en puentes	Cirrosis probable o evidente

Figura 2. Índice de actividad portoperiportal y lobulillar (grados) y de fibrosis (estadio).

expresen por separado. La modificación de 1995 del índice de Knodell (9) y los métodos de otras propuestas nos han resultado más laboriosos.

Datos etiológicos

Los patrones de lesión y determinados hallazgos morfológicos e histoquímicos permiten sugerir (compatible con) y en muchos casos afirmar la etiología (1, 6, 13). La posibilidad de detectar la presencia de los antígenos por inmunohistoquímica (IHQ) o de las secuencias genómicas por hibridación *in situ* (HIS) o por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede aportar estos datos diagnósticos. La aplicación rutinaria de técnicas sofisticadas puede ser innecesaria y demasiado cara, especialmente si la serología del paciente ha informado de la etiología de la hepatitis crónica. Puede ser conveniente la realización rutinaria de IHQ para marcadores tisulares del VHB (HbsAg y HbcAg), que puede ofrecer datos sobre la actividad viral replicativa. La detección de HbcAg o de patrón membranoso de HbsAg en tejido significan replicación viral activa. Este hallazgo es especialmente útil en los pacientes con infección por VHB mutante (serológicamente HbeAg negativos). En nuestra opinión, es dudosa la eficacia de la IHQ comercializada para detectar los antígenos del

VHC en tejido parafinado. En casos desconocidos (biopsias retrospectivas) recomendamos remitir 3-4 cortes en parafina, en agua estéril, al Servicio de Microbiología para evidenciar la secuencia genómica del VHC por técnica de PCR con el citado material.

En los casos de ausencia de serología positiva para alguno de los virus hepatotropos y de patrón lesional sugestivo de etiología, deben considerarse la posibilidad de que se trate de una hepatitis autoinmune (infiltrado plasmocelular y necrosis erosiva intensos en algunos de estos casos, además de la serología positiva para anticuerpos no órgano-específicos) o de reacción adversa, en forma de hepatitis crónica, a fármacos o a tóxicos (antecedentes personales, entorno epidemiológico). La correlación anatomoclínica decidirá finalmente los casos clasificados como hepatitis crónica criptogénica.

Exclusión y/o plurietiología

El patrón lesional histológico de una hepatitis crónica puede ser similar al de otras enfermedades hepáticas cuya biopsia no aporte sus características más típicas o diagnósticas. Un recorrido mental y visual (técnicas histológicas especiales y de imagen de la vía biliar), intentando reconocer las más frecuentes hepatopatías que pueden presentarse histológicamente con estos patrones

de hepatitis crónica, es especialmente necesario en los casos seronegativos o provisionalmente criptogénicos.

La posibilidad de coincidencia de dos o más etiologías virales no debe olvidarse (entorno epidemiológico). Además de las coinfecciones es posible y frecuente la lesión sincrónica en el etilismo crónico, cuyo patrón lesional (esteatohepatitis) puede superponerse al de una hepatitis crónica.

Otros cambios reseñables

La presencia y la evaluación de la esteatosis (localización lobulillar, tipo y porcentaje de hepatocitos vacuolados) y la colestasis (los cambios xantomatosos, pseudo-xantomatosos, los canalículos secundarios, los depósitos de cobre, etc., y especialmente el pigmento biliar sugieren colangiopatía), son datos que pueden modular el diagnóstico final. La peor respuesta a los nuevos fármacos antivirales de los pacientes con infección por VHC y con siderosis recomienda hacer constar este último hallazgo (su grado) en el diagnóstico final.

Debe considerarse la posibilidad de error de muestra (biopsia subcapsular, biopsia en macronódulo) y decidir si tal posibilidad debe expresarse posteriormente en los comentarios cuando la correlación anatomoclínica no sea la esperada.

Correlación anatomoclínica

Es exigible que los datos clinicoanalíticos se remitan junto con los datos de filiación y administrativos en el impreso de petición de estudio histopatológico de una biopsia hepática. Realmente este protocolo comienza con la cumplimentación, de estos datos por el hepatólogo clínico (Fig. 3). Desafortunadamente ésta es una costumbre poco extendida en nuestro ambiente sanitario, pero corresponde al patólogo implantarla. Es oportuna una negociación con el correspondiente Servicio de Gastroenterología en el momento de desarrollar las formas protocolizadas de intercomunicación de la información hospitalaria.

Ello es necesario porque la siguiente labor es la correlación de los datos morfológicos, ya objetivos, con los antecedentes del paciente (ambiente social, etilismo, administración de fármacos), con el tiempo de evolución de la hepatopatía (más de 6 meses, requisito convencio-

Datos clinicoanalíticos necesarios			
.....
GOT	GPT	GGT	LDH
.....
FA	Bil.T	Bil.D	Fe
.....
Colesterol	Leucocitos	Anticuerpos protrombina	
.....			
Marcadores virales (A, B, D, C, G, Citomegalovirus)			
.....			
Proteinograma y anticuerpo no órgano-específico			
.....			
Hipertensión portal			
.....			
ECO, CPR, TC...			
.....			
.....			
Otros datos			

Figura 3. Datos protocolizados para acompañar con el espécimen y la petición de estudio histopatológico de biopsia hepática.

nal para ser denominada hepatitis crónica), con los marcadores serológicos de etiología o de etiopatogenia y con las pruebas de función hepática. Habitualmente el grado de actividad muestra cierta correlación con la elevación de la tasa sérica de transaminasas. En un estadio cirrótico con bajo grado de actividad la analítica puede mostrar escasa o nula citólisis (tasa normal de transaminasas) pero puede acompañarse de un descenso de la capacidad sintética hepática (tasa de protrombina o de albúmina baja). No obstante, no debe esperarse una correlación muy fuerte entre la intensidad de la alteración de los datos analíticos y la puntuación de los índices histológicos. Debe recordarse que la escasa información sobre la gravedad y el estadio de las hepatopatías que ofrecen las pruebas de función hepática es la principal motivación para utilizar la biopsia como un valorable instrumento diagnóstico (14).

Las congruencias o las discordancias pueden reseñarse en el protocolo calificando la correlación anatomoclínica como total, parcial o nula (excluyente de este protocolo).

Comentarios y agenda de rebiopsia

La biopsia periódica o secuencial no es infrecuente en el seguimiento y control del tratamiento. Una vez establecida la gravedad actual de la enfermedad en el estudio histológico puede intuirse desde él la velocidad de progresión si se conoce cuándo se inició la infección viral (¿transfusiones previas?). Si ello se ignora, una biopsia posterior tras un periodo de seguimiento permite conocer e informar de esta tasa de progresión. Es en esta evaluación donde son especialmente útiles los índices (grado y estadio). La rebiopsia también se indica frecuentemente cuando se plantea una modificación de la dosis o una retirada en la administración de fármacos antivirales en pacientes respondedores a estos nuevos tratamientos, o de fármacos inmunosupresores en pacientes con hepatitis autoinmune.

Es el momento de recomendar otras exploraciones analíticas, serológicas, de imagen y de los antecedentes personales (etilismo). Si existe la sospecha de pluri-etilogía o se juzga que el cuadro histológico puede ser una "imitación de hepatitis crónica", deben considerarse las exploraciones necesarias para descubrir colangiopatías (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, ductopenias idiopáticas), tesaurismosis (enfermedad de Wilson, hemocromatosis), otras metabolopatías (porfirias, déficit de alfa-1-antitripsina) o errores metabólicos (niños).

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

La utilización de este protocolo u otro parecido no sustituye la interpretación anatomopatológica. Obviamente un diagnóstico es una tipificación de una entidad nosológica expresada en forma textual, y como tal es la elegida para que conste en la historia clínica del paciente sometido a biopsia hepática.

La información diagnóstica, verbal y escrita, ha modificado sus términos en los últimos años (5, 8, 10). Los recientes conocimientos en la etiología y en la patogenia de la hepatitis crónica han producido un desplazamiento desde una clasificación puramente histológica (15, 16), que originaba términos de definitiva aplicabilidad clínica (hepatitis crónica persistente, agresiva, activa), a una clasificación que combina etiología, morfología y clínica (5, 8, 10) (Fig. 4). El desconocimiento inicial de la mayoría de las etiologías de las hepatitis crónicas hizo que el diagnóstico histológico constituyese el juicio clínico definitivo al clasificarlas. La necrosis erosiva (hoy hepatitis de interfase) era el dato microscópico definitorio del pronóstico de la enfermedad (15, 16). Actualmente, la existencia de hepatitis de interfase sigue siendo un "marcador morfológico" de enfermedad en progresión (17), pero la nomenclatura anterior ha quedado obsoleta ya que la ausencia inicial de necrosis erosiva no excluye que aparezca en una biopsia posterior, lo que además sucede habitualmente (1).

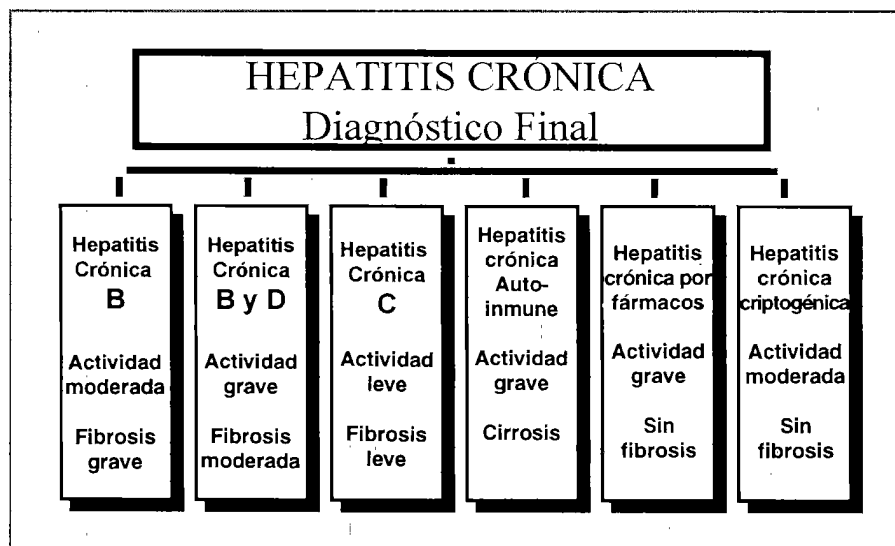


Figura 4. Clasificación combinada de datos clínicos, etiológicos y morfológicos (ejemplos).

PROTOCOLO: BIOPSIAS CON HEPATITIS CRÓNICA

<p>ACTIVIDAD-Grado (P) PORTAL-PERIPORTAL <i>HE, PAS-d</i></p> <p><input type="checkbox"/> No inflamación portal (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Inflamación portal (1)</p> <p><input type="checkbox"/> Necrosis erosiva leve (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Necrosis erosiva moderada (3)</p> <p><input type="checkbox"/> Necrosis erosiva intensa (4)</p>	<p>ACTIVIDAD-Grado (L) LOBULILLAR <i>HE, PAS-d</i></p> <p><input type="checkbox"/> No inflamación lobulillar (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Inflamación sin necrosis (1)</p> <p><input type="checkbox"/> Necrosis focal o cuerpos acidófilos (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Necrosis focal moderada o grave (3)</p> <p><input type="checkbox"/> Necrosis en puentes (4)</p>	<p>ARQUITECTURA-Estadío (F) FIBROSIS <i>plata-tricrómico</i></p> <p><input type="checkbox"/> No fibrosis (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Ampliación portal (1)</p> <p><input type="checkbox"/> Septos (arquitectura intacta) (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Septos (distorsión de la arquitectura) (3)</p> <p><input type="checkbox"/> Fibrosis perinodular (4)</p>												
<p>DATOS ETIOLÓGICOS <i>Shikata, Rodamina, Perls, IHQ, HIS, PCR</i></p> <p>VHC: <input type="checkbox"/> Agregados linfoides <input type="checkbox"/> Lesiones ductales <input type="checkbox"/> Inflamación lobulillar difusa <input type="checkbox"/> Esteatosis <input type="checkbox"/> PCR</p> <p>VHB: <input type="checkbox"/> H. esmerilados <input type="checkbox"/> HBcAg <input type="checkbox"/> HBsAg <input type="checkbox"/> anti-D <input type="checkbox"/> PCR</p> <p>Hepatitis autoinmune <input type="checkbox"/> Inflamación plasmocelular <input type="checkbox"/> Necrosis erosiva grave</p> <p>Reacción a fármacos: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>														
<p>EXCLUSIÓN O PLURIETIOLOGÍA <i>Shikata, Rodamina, PAS-d</i></p> <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width:15%;">Alcohol</td> <td style="width:15%;">Colangiopatías</td> <td style="width:15%;">Tesaurosismosis (Cu, Fe)</td> <td style="width:15%;">Porfiria</td> <td style="width:15%;">Alfa-1-antitripsina</td> <td style="width:15%;">Otra metabolopatía</td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> </table>			Alcohol	Colangiopatías	Tesaurosismosis (Cu, Fe)	Porfiria	Alfa-1-antitripsina	Otra metabolopatía
Alcohol	Colangiopatías	Tesaurosismosis (Cu, Fe)	Porfiria	Alfa-1-antitripsina	Otra metabolopatía									
.....									
<p>OTROS</p> <p>Colestasis Siderosis grado Esteatosis macrogutular % localización Microgutular % localización.....</p> <p>Displasia</p>														
<p>CORRELACIÓN ANATOMOCLÍNICA</p> <table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="padding: 0 20px;">Total</td> <td style="padding: 0 20px;">Parcial</td> <td style="padding: 0 20px;">Nula</td> </tr> </table>			Total	Parcial	Nula									
Total	Parcial	Nula												
<p>COMENTARIO - AGENDA DE REBIOPSIA</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Exploraciones propuestas</p>														

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Ejemplos:

Hepatitis periportal con leve actividad inflamatoria y moderada fibrosis (P2, L2, F2) con características (y/o con marcadores) de infección por VHC (y/o VHB replicativo).

Hepatitis periportal con intensa actividad inflamatoria en estadio de cirrosis (P4, L3, F4) con características compatibles con etiopatogenia autoinmune.

Esta pérdida de poder de definición para determinar las formas clínicas de hepatitis crónica por parte de la histología no sólo no ha restado importancia al estudio de la biopsia hepática, sino que la información derivada de ella se ha convertido en necesaria para un juicio clínico del enfermo investigado y para el control de su tratamiento. La actual nomenclatura recomienda que aquellos términos sean sustituidos en el diagnóstico anatómopatológico por otros descriptivos (hepatitis portal o periportal) complementados por evaluaciones de la actividad lobulillar y del estadio de fibrosis y por la información disponible sobre su etiología (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Scheuer PJ. *Classification of chronic viral hepatitis: A need for reassessment.* J Hepatol 1991; 13: 372-374.
2. Ludwig J. *The nomenclature of chronic active hepatitis: An obituary.* Gastroenterology 1993; 105: 274-278.
3. Czaja AJ. *Chronic active hepatitis: The challenge for a new nomenclature.* Ann Intern Med 1993; 119: 510-517.
4. Zetterman R. *Chronic hepatitis: Is it persistent, active, or just chronic?* Am J Gastroenterol 1993; 88: 1-2.
5. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. *Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging.* Hepatology 1994; 19: 1513-1520.
6. Ishak KG. *Chronic hepatitis: Morphology and nomenclature.* Modern Pathol 1994; 7: 690-713.
7. Bedosa P, Bioulac-Sage P, Callard P y cols. (The French Metavir Cooperative Study Group). *Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C.* Hepatology 1994; 20: 15-20.
8. International Group. *Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: Summary of recommendations developed by an International Working Party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994.* Am J Gastroenterol 1994; Suppl.: 177S-181S.
9. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L y cols. *Histological grading and staging of chronic hepatitis.* J Hepatol 1995; 22: 696-699.
10. Batts KP, Ludwig J. *Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting.* Am J Surg Pathol 1995; 19: 1409-1417.
11. Goldin RD, Goldin JG, Burt PA, Hubscher S, Wyatt J, Patel N. *Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis.* J Hepatol 1996; 25: 649-654.
12. Knodell RG, Ishak KG, Black WC y cols. *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis.* Hepatology 1981; 5: 431-435.
13. Czaja AJ, Carpenter HA. *Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretation in chronic hepatitis.* Gastroenterology 1993; 105: 1824-1832.
14. Perrillo RP. *The role of liver biopsy in hepatitis C.* Hepatology 1997; Suppl. 1: 57S-61S.
15. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P y cols. *A classification of chronic hepatitis.* Lancet 1968; 2: 626-628.
16. Bianchi I, De Groote J, Desmet VJ y cols. *Acute and chronic hepatitis revisited. Review by an International Group.* Lancet 1977; 2: 914-919.
17. Scheuer PJ. *Chronic hepatitis: What is activity and how should it be assessed?* Histopathology 1997; 30: 103-105.

